

Adenomioza – misteriozna dijagnoza

Adenomyosis – mysterious diagnosis

Ingrid Marton^{1*}, Ulla Marton²

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo,
KB „Sv. Duh“, Zagreb

²Poliklinika za ginekologiju i porodiljstvo
„Dr. Marton“, Zagreb

Sažetak. Na temelju dosad prikupljenih znanstvenih dokaza i kliničkih ispitivanja ovaj pregledni rad ima za cilj utvrditi incidenciju, elaborirati patogenezu, prikazati detaljnu kliničku sliku s naglaskom na povezanost adenomioze i neplodnosti, dijagnostičke opcije i modalitete liječenja.

Ključne riječi: adenomioza; magnetska rezonancija; neplodnost; ultrazvuk

Abstract. The main purposes of this overview, based on the so far collected scientific evidence and clinical studies, are: to determine incidence of the disease, to elaborate the pathogenesis of the illness, to demonstrate clinical manifestations in particular its relation to infertility, diagnostic procedures and therapeutic options.

Key words: adenomyosis; infertility; magnetic resonance imaging; ultrasonography

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Ingrid Marton, dr. med.
Klinika za ginekologiju i porodništvo,
KB „Sv. Duh“
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb
e-mail: ingridmarton@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Adenomioza je poremećaj koji karakterizira prisutnost endometrijskih žlijezdi i strome unutar miometrija. Ektopičan endometrij inducira hipertrofiju i hiperplaziju okolnog miometrija, što rezultira nastankom difuzno uvećanog uterusa, analogno koncentričnom povećanju gravidnog uterusa. Razlikuju se mikroskopske zone adenomioze ili nodularne promjene (adenomiom) koje klinički odgovaraju leiomiomu.

Incidenciju adenomioze teško je definirati, s obzirom na to da se točna dijagnoza postavlja histološkom evaluacijom, tipično nakon histerektomije. Iako se procjenjuje da oko 20 % žena ima histološke znakove adenomioze; prema rezultatima poznate McElinove studije¹ čak u 60 % uzoraka dijagnosticirana je adenomioza.

Do unazad dva desetljeća histološki nalaz bio je *de facto* jedini način dijagnostike. Ultrazvučna dijagnostika (UZV), dvodimenzionalna (2D) i trodimenzionalna (3D) i magnetska rezonancija (MR) napravile su ogroman iskorak u dijagnostici i distinkciji adenomioma od leiomioma te isto tako dokazale kako adenomioza koegzistira s drugim bolestima, prije svega endometrioza, leiomiomima, endometrijskim polipima itd. Današnje spoznaje o adenomiozi potvrđuju ne samo njezino koegzistiranje s drugom patologijom, već i bolje razumijevanje brojnih tegoba, poput zdjeličnog bola i dismenoreje, čiju težinu obično podcjenjujemo².

Brojne studije pokazuju povezanost između adenomioze i zdjelične endometrioze, pa je tako adenomioza potvrđena u 27 – 79 % pacijentica s endometrioza i u 64 % žena s miomima^{3,4}. U kliničkoj slici dominiraju: smekšan i difuzno uvećan uterus, menoragija (40 – 50 %), dismenoreja (10 – 30 %), metroragija (10 – 12 %), dispareunija (7 %) i dishezija⁵. Simptomatologija je nespecifična, pa može biti uzrokovana i drugim stanjima, poput disfunkcijskih metroragija, mioma i endometrioze. Adenomioza najčešće koegzistira s navedenim poremećajima. Posljednjih godina prepoznata je kao moguća etiološki čimbenik neplodnosti⁵.

POVIJEST

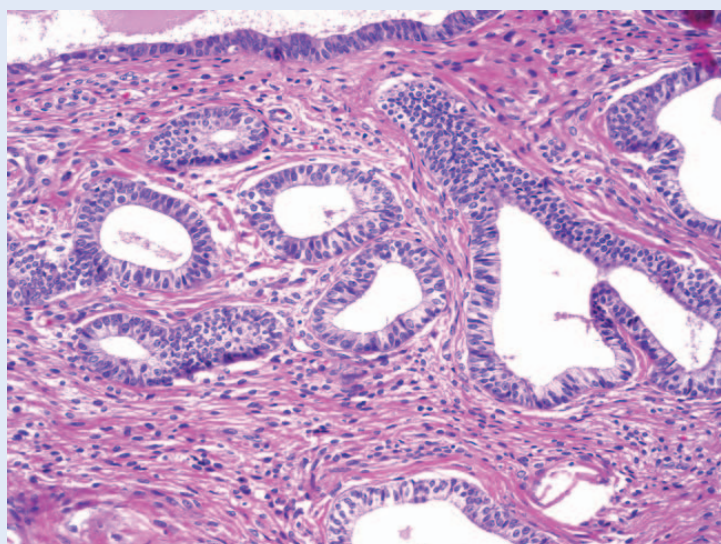
U većini ginekoloških udžbenika adenomioza se opisuje kao „endometrioza uterusa“ ili „endome-

triosis interna“. Carl von Rokitansky, poznati njemački patolog, autor je prvog poznatog opisa adenomioze koji datira iz 1860. godine. Rokitansky je opisao endometrijske žlijezde i stromu okružene hipertrofičnim miometrijem, nazvavši tu promjenu „cystosarcoma adenoids uterinum“⁶. Termin adenomioza prvi je 1925. godine upotrijebio Frankl⁷, razgraničavajući pojam „pravog adenomioma“ od adenomioze, odnosno jednostavne invazije uterine mukoze u miometrij, naglašavajući kako za nju nije našao upalnu podlogu. Invaziju endometrijskih

Današnje spoznaje o adenomiozi potvrđuju ne samo njezino koegzistiranje s drugim ginekološkim oboljenjima, već i bolje razumijevanje brojnih tegoba, poput zdjeličnog bola i dismenoreje, čiju težinu obično podcjenjujemo.

skih žlijezda i strome u zdjeličnom peritoneumu opisao je Sampson još 1927., smatrajući da se radi o tzv. retrogradnoj menstruaciji, a bolest je nazvao „endometrioza“⁸. Zahvaljujući Sampsonovoj teoriji, endometrioza i adenomioza dugo su vremena smatrane za dva odvojena entiteta.

Definiciju adenomioze, kakvu danas poznajemo: benigna invazija endometrija u miometrij koja izaziva difuzno povećanje uterusa, a mikroskopski se prikazuje ektopičnim, ne-neoplastičnim endometrijskim žlijezdama i stromom okruženom hi-



Slika 1. Histološki prikaz endometrijskih žlijezda unutar miometrijske hipertrofične glatke muskulature (miometrija).

peretrofičnim i hiperplastičnim miometrijem, etablirao je 1972. godine Bird⁹ (slika 1). Etabliranjem ultrazvučne dijagnostike i MR-a i sve većim anticipiranjem prijeoperacijske dijagnostike, rastao je interes za adenomiozu. Posljednjih desetljeća razumijevanju adenomioze potpomogao je i veći interes žena za prezervacijom uterusa kao i otkrivanje uzroka neplodnosti i smanjene plodnosti.

PATOGENEZA

Patogeneza adenomioze još uvijek je nepoznata. Predložene su četiri teorije kojima se pokušava pojasniti nastanak adenomioze⁴. Prva i najpopularnija hipoteza, dokazana na animalnim *in vivo* modelima, govori u prilog teorije invaginacije dubokog, bazalnog sloja endometrija između niti miometrija¹⁰. No točan trigger invaginacije nije poznat. Čini se kako gonadalni steroidni hormoni (estrogen i progesteron) imaju veliku ulogu u patofiziologiji adenomioze. Ovaj zaključak primarno se temelji na dobrom odgovoru na hormonsko liječenje. Mnoge studije, uključujući i *in vitro* studije, sugeriraju kako adenomiotsko tkivo sadrži enzime aromatazu i estrogen sulfatazu, koji aktiviraju lokalnu produkciju estrogena, a normaliziraju se, primjerice, primjenom analoga oslobađajućeg hormona za gonadotropine (GnRH)¹¹. Druga teorija sugerira *de novo* nastanak adenomioze iz pluripotentnih müllerovih stanica, izvan uterusa, u području rektovaginalnog septuma¹². Treća teorija govori u prilog invaginacije bazalnog sloja unutar intramiometrijskog limfnog sustava. Četvrta teorija o nastanku adenomioze predlaže hipotezu prema kojoj adenomioza potječe od matičnih stanica koštane srži koje cirkuliraju krvnim žilama⁴.

KLINIČKA SLIKA

U kliničkoj slici dominiraju obilna menstruacijska krvarenja i dismenoreja, u čak 25 – 60 % žena¹. Jedan od najčešće navođenih simptoma je kronični zdjelčni bol. O simptomatologiji bolesti najčešće se izvještava u dobnoj skupini pacijentica između 40 i 50 godina života, iako izvještaji mogu biti i posljedica činjenice da je bolest histološki verificirana nakon histerektomija učinjenih upravo u toj životnoj skupini zbog menoragija, menome-

troragija, teških sideropeničnih anemija, miomatoznog uterusa i sl.

Etiologija menoragija objašnjava se uvećanjem površine endometrija, u cijelosti uvećanog volumena uterusa. Vjeruje se kako je bol posljedica oticanja i krvarenja iz tzv. endometrijskih otočića unutar miometrija. Otprilike jedna trećina žena nema simptoma.

Treba naglasiti kako bolest ne nastaje u kasnijoj reproduktivnoj dobi, već u ranijoj, pa čak i u adolescenciji, što dokazuju dijagnostički alati odlične rezolucije poput MR-a i 3D UZV-a^{2,13}. U literaturi se spominju izvješća o juvenilnom cističnom adenomiju, kao rijetkom uzročniku teške dismenoreje, koji je praktički refrakteran na hormonsku terapiju i zahtijeva kirurško liječenje, a opisuju se u dobi od 16. do 30. godine^{14,15}. Ginekološki nalaz govori u prilog difuzno uvećanog uterusa, možebitno smekšanog, ne većeg od uterusa veličine 12 tjedana amenoreje. Većina žena s adenomiozom ima konkomitantnu patologiju poput: leiomioma (50 %), endometrioze (11 %) i endometrijskih polipa (7 %)¹.

U studiji Kunza¹⁶ i suradnika adenomioza je bila statistički značajno povezana sa zdjelničnom endometrioza i dijagnosticirana je MR-om u čak 90 % pacijentica s endometrioza. S obzirom na to da se radilo o pacijenticama u obradi zbog neplodnosti, autori su zaključili kako su i endometrioza i adenomioza čimbenici neplodnosti. Dugi niz godina utjecaj adenomioze na neplodnost se podcjenjivao, sve do epohalnog rada Barriera¹⁷ i suradnika, u kojem se dokazuje adenomioza kao uzročnik neplodnosti u babuna, čak i slučajevima kada je endometrioza isključena. Empirijski je uočena veza neplodnosti, endometrioze i adenomioze. Temeljem literaturnih podataka, procjenjuje se kako je u 70 % pacijentica s laparoskopski dokazanom endometrioza kao uzrokom neplodnosti dokazana i adenomioza^{16,18}. Nažalost, do sada nema objavljenih relevantnih epidemioloških studija o incidenciji adenomioze u žena liječenih zbog neplodnosti. Razlog tome vjerojatno je u tome što velik broj žena odgađa prvu trudnoću za kasne tridesete i rane četrdesete. No rezultati brojnih istraživanja nedvojbeno govore u prilog empirijskim zaključcima. Tako su studije pokazale kako je abnormalni nalaz uterotubalne histeros-

alpingografije češći u žena s difuznom adenomiozom, sugerirajući kako stupanj adenomioze oslabljuje transfer sjemena¹⁹. Fokusirajući se na zonu u kojoj se događaju praktički sve promjene u adenomiozi, a to je tzv. zona spajanja (engl. *junctional zone*) između endometrija i miometrija, uočiti ćemo promjenu receptivnosti endometrija²⁰ u pacijentica koje pate od neplodnosti ili smanjene plodnosti. Faza proliferacije i sekrecije u tih je pacijentica promijenjena, odnosno defektna; kao što postoje i stanovite promjene u vaskularizaciji endometrija²¹. U endometriju su pronađeni markeri abnormalnog inflamatornog odgovora, koncentracija intrauterinih slobodnih radikala je smanjena, decidualizacija je promijenjena, a poremećen je i imunološki odgovor i ekspresija regulatornih proteina²⁰. Ove spoznaje razjašnjavaju nam oštećenja na nivou fertilizacije, implantacije i razvoja embrija.

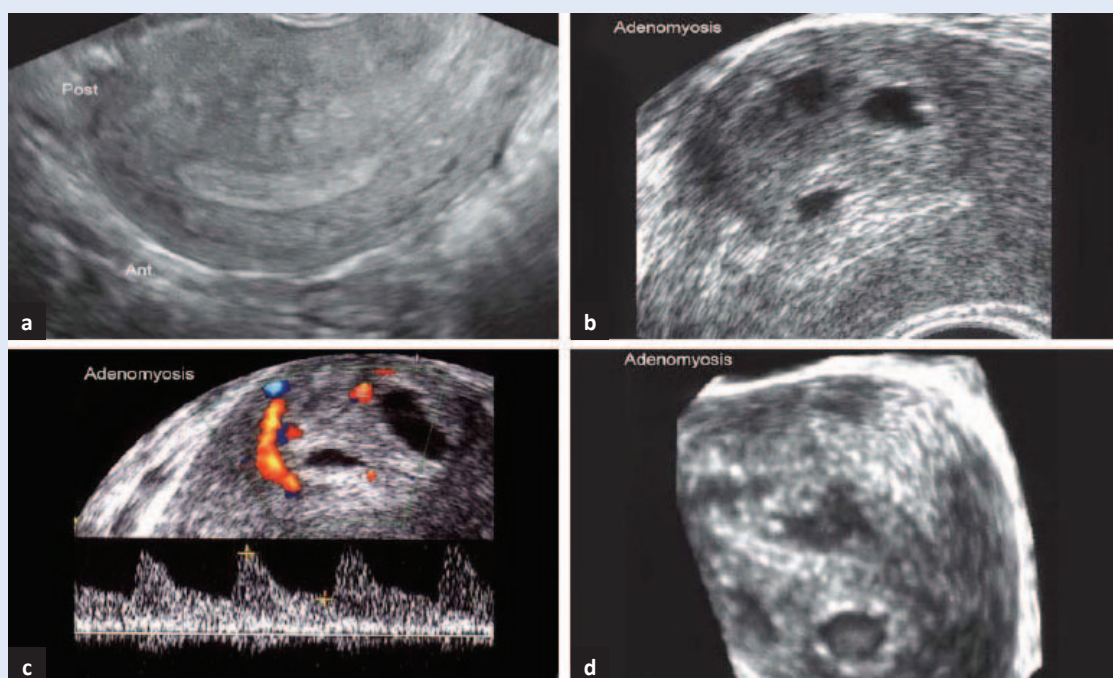
DIJAGNOSTIKA

Definitivna dijagnoza postavlja se samo histološkom potvrdom. Prijeoperacijska dijagnostika sugestibilna je na temelju kliničke slike i nedvojnog nalaza transvaginalne ultrazvučne

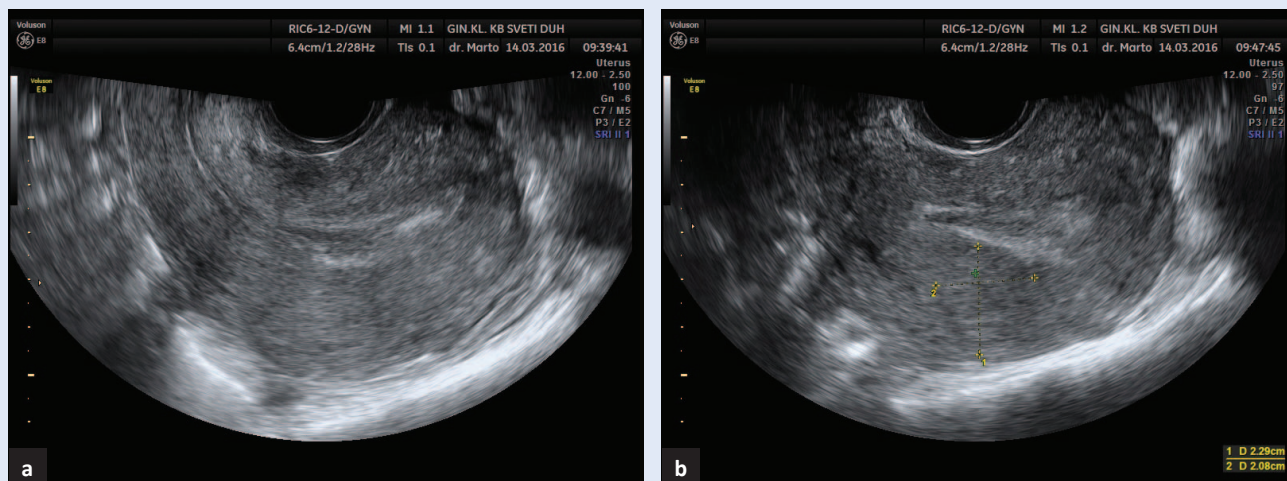
dijagnostike (2D, a pogotovo 3D), kao i MR-a. Sugestibilan 2D UZV nalaz za adenomiozu uključuje: subendometrijski halo, heterogenost miometrija, asimetričnost prednje i stražnje uterine stijenke (> 25 mm) s naglašenim zadebljanjem stražnje stijenke, inkluzije unutar miometrija (tzv. ciste ili lakune), hipoehogene tračke unutar miometrija, naglašenu vaskulaturu unutar hipertrofičnog miometrija²² (slika 2). Čak i iskusnom ultrasoničaru postavljanje dijagnoze adenomioma predstavlja težak dijagnostički izazov i često ga je teško dife-

Fokusirajući se na zonu u kojoj se događaju praktički sve promjene u adenomiozi, a to je tzv. zona spajanja (engl. *junctional zone*) između endometrija i miometrija, uočiti ćemo promjenu receptivnosti endometrija u pacijentica koje pate od neplodnosti ili smanjene plodnosti. Faza proliferacije i sekrecije u tih je pacijentica promijenjena odnosno defektna; kao što postoje i stanovite promjene u vaskularizaciji endometrija.

rencirati od leiomioma, karakteriziraju ga nejasne granice prema okolnom miometriju uz otežanu procjenu veličine (slika 3).



Slika 2. Sugestibilan UZV nalaz za adenomiozu uključuje: heterogenost miometrija, asimetričnost prednje i stražnje uterine stijenke (> 25 mm) s naglašenim zadebljanjem stražnje stijenke (a), inkluzije unutar miometrija (tzv. ciste ili lakune) (b), naglašenu vaskulaturu unutar hipertrofičnog miometrija (c) i lakune prikazane 3D tehnikom (d).

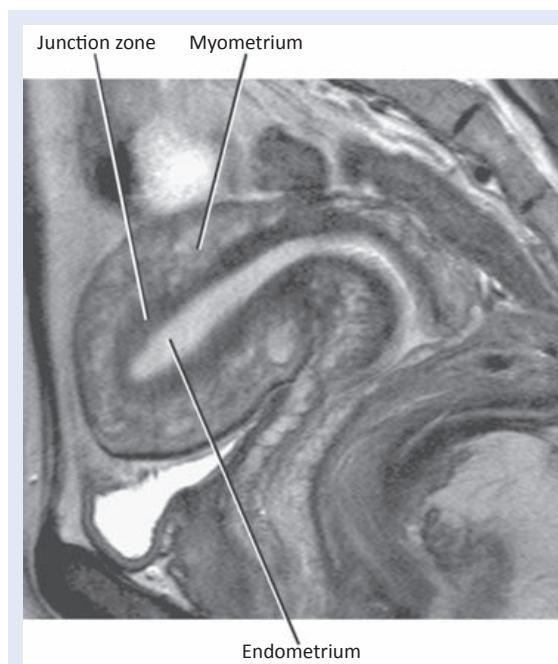


Slika 3. Adenomiom je teško izdiferencirati od leiomioma, karakteriziraju ga nejasne granice prema okolnom miometriju (a), uz otežanu procjenu veličine (b).

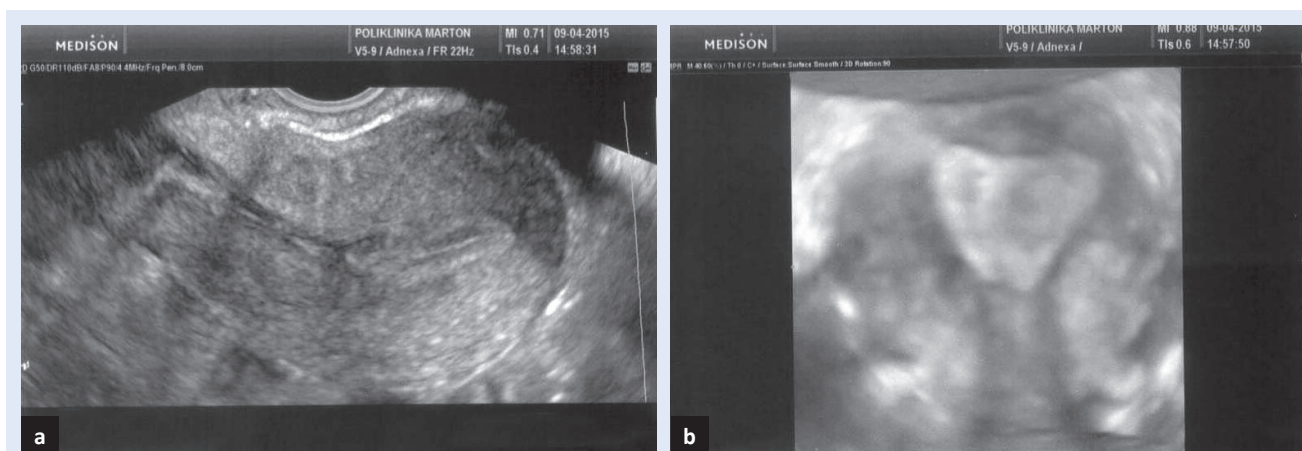
Endometrijsko-miometrijska granica, zona spajanja, prvi put se prije dvadesetak godina jasno prikazala MR-om²³, a tehnika se pokazala visokospecifičnom i senzitivnom (slika 4). Zona spajanja u literaturi se spominje pod raznim imenima, poput: junctional zone, subendometrijski halo, archimyometrium, unutarnji miometrij itd. Iako nema očitih histoloških razlika između zone spajanja i ostatka miometrija, ove se dvije zone razlikuju i strukturalno i biološki. Naime, adenomioza

uzrokuje hiperplaziju i hipertrofiju miocita oko otočića endometrijskog tkiva, što se jasno prikazuje MR-om tehnikom T2 kao difuzno ili fokalno zadebljanje zone spajanja. Heterotopično endometrijsko tkivo detektira se kao pojačani signal ili iregularnost unutar zone spajanja. Tri objektivna parametra identificirana su za postavljanje dijagnoze adenomioze MR-om: zadebljanje zone spajanja ≥ 12 mm, omjer između maksimalnog zadebljanja zone spajanja i maksimalnog zadebljanja miometrija $> 40\%$, razlika između maksimalnog i minimalnog zadebljanja zone spajanja > 5 mm²⁴.

Mjerenje povećanog volumena uterusa omogućuje 3D UZV, a računa se na osnovi standardne formule za ovoidna tijela: $D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$. Zona spajanja prikazuje se najpreciznije u tzv. koronarnom presjeku²⁵ kao hipoehogena zona oko endometrija. Rekonstrukcija anatomije uterusa pomoću 3D UZV-a u koronarnom prikazu omogućuje preciznu vizualizaciju i analizu zone spajanja u usporedbi s 2D tehnikom (slika 5). Zadebljanje zone spajanja ≥ 8 mm i razlika između maksimalnog i minimalnog zadebljanja zone spajanja ≥ 4 mm definiraju adenomiozu. Brojne analize pokazale su značaj zone spajanja u negravidnom uterusu, kao mjesta otkud započinju kontrakcijski valovi koji sudjeluju u brojnim reproduktivnim događajima poput transporta sjemena, implantacije embrija i hemostatskih procesa tijekom menstruacije²⁶. Analiza zone spajanja 3D UZV-om u neplodnih pacijentica pokazala je negativnu kore-



Slika 4. Dijagnostika adenomioze znatno je poboljšana MR-om, kriteriji su precizno definirani, a zona spajanja te njezine iregularnosti jasno se vizualiziraju.



Slika 5. Usporedba 2D (a) i 3D tehnike u dijagnostici adenomioze (b), 3D tehnikom se jasnije prikazuje subendometrijski halo, tj. zona spajanja.

laciju između debljine zone spajanja i uspješnosti IVF postupka²⁷.

LIJEČENJE

Nažalost, jedino garantirano uspješno liječenje jest totalna histerektomija. Srećom, danas postoje mnogobrojni modaliteti liječenja koje možemo i moramo predložiti našim pacijenticama sukladno njihovoj reproduktivnoj dobi, paritetu, tegobama, ali uvažavajući i njihove želje sukladno dobroj kliničkoj praksi i smjernicama relevantnih ginekoloških udruženja.

Insercija intrauterinog levonorgestrel sustava (Mirena) smatra se najjednostavnijim, a često i najučinkovitijim rješenjem, pri čemu valja voditi računa o urednom citološkom i eventualnom mikrobiološkom statusu pacijentice prije insercije uloška. Mirena će učinkovito smanjiti menoragiju i korigirati anemiju, umanjiti dismenoreju, ali treba uzeti u obzir kako mali broj pacijentica iz različitih razloga neće najbolje prihvatiti ovaj oblik liječenja. Alternativni modus je ordiniranje oralnih kontraceptiva, gestagena, analoga GnRH, inhibitora aromataze i danazola (koji se još uvijek ordinira, obično u jednokratnoj dozi s obzirom na nepovoljne nuspojave maskulinizacije). Opcija je, iako nikako dugotrajna, ordiniranje nesteroidnih antireumatika i antifibrinolitičkih lijekova.

Embolizacija arterije uterine u centrima s velikim iskustvom moguća je opcija, no iako studije govore u prilog smanjenja simptoma, u histološkim uzorcima histerektomiranih pacijentica nakon zahvata uočena su brojna žarišta adenomioze²⁸. Li-

Sugestibilan 2D UZV nalaz za adenomiozu uključuje: subendometrijski halo, heterogenost miometrija, asimetričnost prednje i stražnje uterine stijenke (> 25 mm) s naglašenim zadebljanjem stražnje stijenke, inkluzije unutar miometrija (tzv. ciste ili lakune), hipoehogene tračke unutar miometrija, naglašenu vaskulaturu unutar hipertrofičnog miometrija.

mitirana su iskustva s ultrazvučnom kirurgijom navođenom MR-om; prikazi slučaja govore u prilog dobrog odgovora na liječenje, pa čak i trudnoće i porođaja nakon zahvata²⁹.

Kirurška resekcija je u mnogim slučajevima neminovna. Razvojem endoskopske kirurgije histeroskopska, laparoscopska i robotska adenomioektomija³⁰ zauzela je iznimno značajno mjesto u liječenju pacijentica te prezervaciji fertiliteta i uterusa uopće.

U najtežim slučajevima histerektomija je opcija liječenja, a o modalitetima njezinog izvođenja isto tako treba razmisliti radi dobrobiti naših pacijentica i našeg zdravstvenog sustava: laparoscopska, vaginalna, pa tek onda abdominalna histerektomija.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Ann* 1974;3:425.

2. Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P. Persistence of dysmenorrhoea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery can indicate adenomyosis. *Fertil Steril* 2006;86:711-5.
3. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an estrogen-dependent disease. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006;20:493-502.
4. Garcia L, Isacson K. Adenomyosis: review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011;18:428-37.
5. Radaković B, Kasum M, Grgić F. Effects of adenomyosis on fertility and success rates of treating infertility in women. *Gynecol Perinatol* 2014;23:54-59.
6. Von Rokitsansky C. Ueber Uterusdrusen-Neubildung im Uterus- und Ovarial Sarcomen. *Ztsch Gessell Aerzte Wien* 1860;37:577-81.
7. Frankl O. Adenomyosis uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1925;10:680-4.
8. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
9. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:583-93.
10. Mori T, Singtripop T, Kawashima S. Animal model of uterine adenomyosis: is prolactin a potent inducer of adenomyosis in mice? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 232-4.
11. Ferency A, Bronsen I. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:312-22.
12. Enatsu A, Harada T, Yoshida S, Iwabe T, Terakawa N. Adenomyosis in a patient with the Rokitsansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:862-3.
13. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2006;108:1017-22.
14. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K, Jinushi M. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril* 2010;94:862-8.
15. Kriplani A, Mahey R, Agarwal N, Bhatla N, Yadav R, Singh M. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: four cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:343-8.
16. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005;20:2309-16.
17. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 3:1091-4.
18. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004;232:379-89.
19. Kissler S, Zangos S, Wiegratz I, Rody A, Gätje R, Vogl TJ et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:204-7.
20. Tomassetti I, Meuleman C, Timmerman D, Hooghe DT. Adenomyosis and Subfertility: Evidence of association and causation. *Seminars in Reproductive Medicine* 2013;31:101-7.
21. Bromer JG, Aldad TS, Taylor HS. Defining the proliferative phase defect. *Fertil Steril* 2009;91:698-704.
22. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandi C, Luisi S et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:730-6.
23. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006;20:449-63.
24. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001;16:2427-33.
25. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:471-9.
26. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G et al. Uterine peristaltic activity and development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:338-55.
27. Kunz G, Beil D. Characterization of the uterine junctional zone prior to IVF/ICSI: an observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:945-53.
28. Pelague JP, Jacob D, Fazel A, Namur J, Laurent A, Rymer R et al. Midterm results of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: initial experience. *Radiology* 2005;234:948-53.
29. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiffe E, Hananela A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod* 2006;21:1255-9.
30. Chong GO, Lee YH, Hong DG, Cho YL, Lee YS. Long-Term Efficacy of Laparoscopic or Robotic Adenomyomectomy with or without Medical Treatment for Severely Symptomatic Adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2016; Forthcoming.